

3781

EXTRAIT DES
ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR
Tome XX. — Juillet 1906.

SLEEPING SICKNESS BUREAU
RECEIVED
22 JUL 1908

SLEEPING SICKNESS BUREAU
RECEIVED
22 JUL 1908

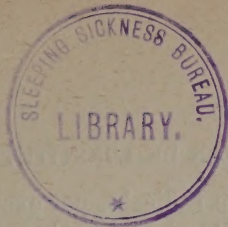
Mesnil + Nicolle
1906 (2nd part)

Traitement des Trypanosomiases par
les Couleurs de Benzidine.
Seconde Partie. — Etude expérimentale.

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY	
Coll.	weTROmec
Call	pam
No.	Wc705
	1906
	M58 E



22200132528



TRAITEMENT DES TRYPANOSOMIASES

PAR LES

" COULEURS DE BENZIDINE "

SECONDE PARTIE — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

PAR MM. F. MESNIL ET M. NICOLLE

Chefs de laboratoire à l'Institut Pasteur.

Un des problèmes qui intéressent le plus l'expansion coloniale, et de la façon la plus urgente, c'est la lutte contre les trypanosomiasés. La presque totalité des trypanosomes passant par un hôte invertébré, l'idéal consisterait évidemment à détruire celui-ci. On sait quelles difficultés présente déjà le problème quand il s'agit des Culicides, accessibles cependant durant la phase larvaire; pour les Glossines et les Tabanides, ce que l'on connaît des conditions de leur reproduction ne laisse guère espérer une réussite durant cette phase. Quant aux adultes, comment les éliminer? Certaines tsétsés s'éliminent, il est vrai, d'elles-mêmes en disparaissant avec le gros gibier africain, mais il n'est nullement démontré que pareille chose ait lieu dans le cas de la *Glossina palpalis*, qui transmet le trypanosome humain. Reste donc la protection de l'homme et des animaux sensibles contre les piqûres des Insectes dangereux; on sent tout ce qu'une telle prophylaxie offre d'ardu.

On a cherché, cela va sans dire, à rendre les animaux réfractaires, en les vaccinant, mais rien ne prouve l'efficacité du procédé de Koch-Schilling (pour les Bovidés); il reste tout au moins incertain et Koch l'a d'ailleurs abandonné.

Quant à la mesure radicale, par excellence, l'abatage global des sujets infectés, elle n'est de mise que dans les régions bien limitées, les îles notamment. Appliqué d'une façon précoce et sévère, on peut affirmer qu'il eût enrayé l'épidémie de Maurice, car il a pleinement réussi à Java.

La sérothérapie n'ayant conduit, jusqu'ici, à aucun résultat pratique, on a dû s'adresser, en fin de compte, aux composés chimiques. Les observations anciennes, concernant les propriétés médicamenteuses des arsenicaux, ont sûrement contribué à cette nouvelle orientation de la lutte contre les trypanosomes.

Supposons, pour le moment, le problème résolu, grâce à la médication chimique; il convient de nous demander (ainsi que Laveran l'a fait justement remarquer) s'il est possible d'escompter comme corollaire la disparition des trypanosomiasés. Dans une certaine mesure seulement, puisque nous savons que les sujets guéris ne possèdent pas l'immunité. C'est là une circonstance très défavorable en ce qui concerne le Nagana, dont l'agent de transmission paraît exister toute l'année; mais l'inconvénient s'atténue beaucoup si nous envisageons les maladies convoyées par les Tabanides, lesquels ne se rencontrent que durant une saison, parfois durant quelques semaines simplement (études des Sergent sur la trypanosomiasé des dromadaires d'Algérie). On a donc alors tout le temps nécessaire pour détruire les parasites dans le corps des mammifères infectés. Ce faisant, on réalise non seulement la thérapeutique de l'individu atteint, mais encore la prophylaxie de toute la collectivité puisque l'on supprime, pendant une période plus ou moins longue, voire indéfinie, les parasites du sang circulant. Même pour ce qui regarde les trypanosomiasés à tsétsés, on a le droit de prévoir, à la suite de l'emploi des moyens chimiques, un abaissement progressif de la morbidité, car ce traitement permettra de tarir de plus en plus le « réservoir de virus » actuellement existant.

Ajoutons, en terminant, que la majorité des médicaments efficaces manifestent un pouvoir préventif très net; celui-ci sera utilisé avec fruit quand il s'agira de faire traverser aux animaux une zone à tsétsés, ou de les rendre réfractaires lors de la saison des taons.

La thérapeutique chimique nous paraît donc appelée, tout

mis en balance, à rendre d'incontestables services dans la lutte contre les trypanosomiasés.

TRAITEMENT DES TRYPANOSOMIASES EN GÉNÉRAL (HISTORIQUE)¹

Comment s'est développée cette thérapeutique chimique Lingard, puis Bruce, ont bien montré, les premiers, l'avantage que l'on pouvait retirer du traitement arsenical, chez les Équidés atteints de Surra et de Nagana; ils ont même noté quelques guérisons. Laveran et Mesnil ont abordé, ensuite, l'étude des arsenicaux, appliqués à la thérapeutique du Nagana expérimental; ils ont constaté qu'en répétant les injections, on parvenait à prolonger notablement la vie des chiens et des rats infectés, mais ils n'ont pu sauver les animaux. Par contre (fait très intéressant au point de vue théorique), ils ont réussi, avec le sérum humain, à guérir quelques souris naganées; Laveran a obtenu des résultats analogues chez les souris cadérées ou infectées de Surra.

Ehrlich et Shiga, en découvrant le Trypanroth, ont fait faire un grand pas au traitement des trypanosomiasés. Ce médicament coloré leur a permis de sauver une notable proportion de souris cadérées, résultat vérifié depuis par Laveran et Mesnil, Halberstädter, Franke, Thomas. Malheureusement, comme le laissait prévoir le travail d'Ehrlich et Shiga, le Trypanroth se montre bien moins efficace vis-à-vis des autres animaux infectés de Mal de caderas et aussi vis-à-vis des autres trypanosomiasés. Tout le monde s'accorde en effet aujourd'hui pour affirmer qu'il ne saurait guérir les souris naganées (Ehrlich et Shiga, Halberstädter, Franke, Thomas). Il échoue, également, chez les souris inoculées avec le Surra de l'île Maurice, sauf quand on réitère le traitement (Laveran); il échoue toujours chez les rats ou autres animaux qui ont reçu le *Trypanosoma gambiense* (Laveran, Thomas). Par contre, il peut sauver les souris infectées de Mbori (Laveran, Franke) ou de Dourine (Halberstädter).

1. Le lecteur trouvera des détails plus circonstanciés dans LAVERAN et MESNIL, *Trypanosomes et Trypanosomiasés* et dans les analyses publiées par l'un de nous in *Bulletin de l'Institut Pasteur*, t. I-IV, *passim*.

Les verts de méthyle ou d'éthyle, préconisés par Wendelstadt et M^{lle} Fellmer, n'ont jamais guéri un seul animal, quand on les a employés seuls; ils n'ont pu déterminer que des survies assez longues chez les rats naganés.

Un progrès important est dû à Thomas qui a introduit, dans la thérapeutique des trypanosomiasés, l'atoxyl, dérivé arsenical remarquable par sa faible toxicité. En réitérant l'administration de ce médicament, il paraît avoir sauvé une certaine proportion d'animaux atteints de diverses maladies à trypanosomes. Des considérations théoriques nous avaient amenés, de notre côté, à entreprendre des recherches avec l'atoxyl, avant la publication du travail de Thomas.

Mentionnons, pour mémoire, les expériences de Balfour et Neave; ces auteurs ont employé la chrysoïdine, qui semble ne leur avoir donné que de mauvais résultats.

L'impossibilité d'obtenir à coup sûr des guérisons, par l'emploi exclusif de l'un quelconque des médicaments que nous venons de passer en revue devait forcément conduire à tenter l'association de deux ou plusieurs des dérivés efficaces. C'est ce que qu'a fait Laveran, peu après la découverte du Trypanroth, en injectant cette couleur le lendemain d'un traitement arsenical et en renouvelant, plus ou moins fréquemment, l'administration des deux composés actifs. Il a pu guérir ainsi : des rats, des souris et des chiens, infectés de Mbori et de Surra de l'île Maurice; des rats, des chiens et deux macaques (*M. rhesus*) inoculés avec le *Trypanosoma gambiense*; et deux chiens atteints de Dourine expérimentale.

Grâce à une semblable association médicamenteuse, Franke a sauvé des lapins et un cercopithèque, infectés de Mal de caderas. Thomas est favorable, lui aussi, à l'emploi combiné de l'acide arsénieux et du Trypanroth; toutefois, ayant reconnu la supériorité de l'atoxyl sur le premier de ces dérivés, il donne, dans ses recherches, la préférence au couple « atoxyl-Trypanroth ». Malheureusement, son travail contient trop peu de détails sur les résultats obtenus; il se plaint de la toxicité du Trypanroth, et dans sa note préliminaire, il émet le désir que celui-ci puisse être bientôt remplacé par une couleur « moins irritante ». Laveran avait déjà exprimé un vœu analogue.

Wendelstadt et M^{lle} Fellmer ont cherché à perfectionner leur procédé de traitement, en faisant suivre l'administration du vert brillant de celle de l'acide arsénieux. De cette façon, un rat (au moins) et un *Macacus rhesus* ont été guéris. Le singe s'est même montré fortement immun, contrairement à la règle générale concernant les sujets guéris à la suite d'un traitement.

En regard de ces résultats positifs concordants, signalons, pour être complets, les résultats négatifs du traitement arsenic-Trypanoth, pour les singes (Brumpt et Wurtz) et les rats (de Magalhaes) infectés avec le *Trypanosoma gambiense*.

Nos recherches, commencées il y a deux ans (par conséquent avant l'introduction de l'atoxyl dans la thérapeutique des trypanosomiasés), ont eu pour but non seulement d'étudier les facteurs chimiques qui président à l'activité des « couleurs de benzidine », mais encore de trouver, si possible, des agents médicamenteux supérieurs au Trypanoth, vis-à-vis des diverses affections à trypanosomes.

Dans la partie chimique de notre travail, nous n'avons fait, à la partie expérimentale, que les emprunts strictement indispensables. Ceux-ci ont surtout consisté en simples chiffres, exprimant l'efficacité maxima manifestée, à l'endroit de quatre trypanosomiasés, par un grand nombre de couleurs que nous avaient gracieusement fournies diverses Maisons de Matières colorantes et notamment les *Farbenfabriken* d'Elberfeld. Dans les lignes qui vont suivre, il ne sera plus question que des « bonnes couleurs », mais, par contre, l'histoire de leur pouvoir curatif, vis-à-vis des agents de *trois trypanosomiasés animales* — Nagana, Mal de caderas et Surra — sera l'objet d'une étude approfondie.

Nous tenons à faire remarquer, dès maintenant, qu'au cours de nos recherches sur les 3 trypanosomiasés qui viennent d'être mentionnées, nous avons toujours administré *exclusivement* tel ou tel de nos médicaments colorés. Dans un travail ultérieur, consacré à la trypanosomiasé humaine, la question de l'association des couleurs, soit entre elles, soit avec d'autres composés chimiques, sera envisagée en détail.

TRAITEMENT DU NAGANA EXPÉRIMENTAL DES SOURIS

Nous étudierons, tout d'abord, le traitement par les « couleurs de benzidine », puis nous relaterons, à titre comparatif, un certain nombre de recherches, entreprises avec les dérivés arsenicaux.

TRAITEMENT PAR LES « COULEURS DE BENZIDINE »

Avant de mentionner les résultats fournis par la chromothérapie du Nagana, nous croyons utile de présenter certaines *observations d'ordre pratique*, susceptibles d'intéresser ceux qui voudraient reprendre nos expériences. Les quelques difficultés expérimentales dont nous allons parler ne doivent point être ignorées des chercheurs, mais il ne faudrait pas, d'un autre côté, s'en exagérer l'importance.

En premier lieu, nous conseillons d'éviter l'emploi des animaux trop petits, dont la sensibilité, à l'égard des médicaments colorés, peut être très marquée. On fera bien, suivant nous, de rejeter les sujets pesant moins de 15 à 16 grammes et même, pour plus de précaution, ceux qui n'atteindront point 17 à 18 grammes, surtout si leur aspect général laisse tant soit peu à désirer. Il faut savoir également que *certaines souris naganées*, convenablement choisies cependant avant l'injection, *supportent mal l'administration des couleurs*; elles peuvent succomber rapidement, sans qu'il existe aucun rapport visible entre les phénomènes toxiques observés et la quantité de parasites présents dans le sang au moment de l'intervention. L'intoxication se traduit tantôt par des accidents propres (anorexie, immobilité, poil piqué, yeux « collés », hypothermie), tantôt par le *réveil d'un parasitisme latent*, le plus souvent intestinal (bactéries, coccidies, ténias). Il faut, enfin, être prévenu que *quelques animaux guéris meurent cachectiques* à la longue, ce qui peut tenir à une intoxication lente par la couleur (intoxication semblant porter principalement sur le rein), à l'action lente d'un parasitisme « réveillé », peut-être aussi à une intoxication lente d'origine trypanosomique (combien de fois ne voyons-nous pas l'organisme périr empoisonné, longtemps après la disparition de tel ou tel microbe pathogène?).

Voici maintenant, rapportées sous la forme d'un tableau d'ensemble, les caractéristiques principales des 6 « bonnes couleurs » dont nous allons comparer l'activité thérapeutique. La solubilité de ces couleurs n'est pas très grande (un peu moins de 2 0/0); aussi ont-elles été uniquement employées à l'état de solution au centième dans l'eau *distillée*. L'eau physiologique doit être absolument rejetée ici, à cause de la facile précipitabilité de cette famille de dérivés par le sel marin. Ajoutons que l'unique mode d'administration de nos médicaments a été la voie hypodermique.

COMPOSITION CHIMIQUE	SYMBOLE conventionnel.	COULEUR des solutions.	DOSE THÉRAPEUTIQUE optima pour une souris de 15-20 gr.
o. Dichlorobenzidine + acide H.	Cl	Bleu violet.	1 cgr.
o. Tolidine + ac. H (alc.-alc.).	A	Bleu.	1 cgr.
o. Tolidine + ac. H (alc.-alc.).	A'	Bleu.	1 cgr.
Benzidine + naphtylène-diamine disulfo 2.7.3.6.	α	Rouge cerise foncé.	0 ^{cgr.} 75
o. Sulfobenzidine + ac. R (Trypanroth).	T	Rouge cerise.	0 ^{cgr.} 50
p. Diamidodiphénylurée + ac. H.	Ph	Violet.	1 cgr.

Ceci posé, nous diviserons le traitement du Nagana en *préventif* et *curatif*.

TRAITEMENT PRÉVENTIF

Nous entendons, sous ce nom, *toute intervention précédant l'apparition des parasites* dans le sang. On fait donc de la médecine préventive non seulement quand on injecte les couleurs 24 heures avant les trypanosomes, mais encore quand on les administre soit en même temps que ceux-ci (et à distance, bien entendu), soit 24 heures — et parfois jusqu'à 48 et 72 heures — après.

Nos expériences ont été entreprises, parallèlement, avec les couleurs A et Cl. Cl était administré à la dose thérapeutique optima A, à une dose un peu inférieure; ce qui explique, en partie, les médiocres résultats observés avec A. La supériorité de Cl sur ce dernier ne saurait cependant faire de doute, puisque les survies ont toujours été plus longues et que, dans un cas même, l'animal n'a point contracté le Nagana. Le faible nombre de nos recherches — que résume le tableau ci-joint — ne permet pas une analyse utile; il suffit, toutefois, à établir la réalité du pouvoir préventif des couleurs employées.

COULEUR employée.	MOMENT de l'intervention.	NOMBRE d'expériences.	NOMBRE de jours de survie (sur les témoins).	OBSERVATIONS
A	24 heures av. l'infection.	2	2 et 3 jours.	
Cl	— — —	1	6 jours.	
A	Qq. heures av. l'infection.	2	3 et 7 jours.	
Cl	Lors de l'infection.	2	9 jours. ∞ (pas d'infection).	
A	24 heures apr. l'infection.	2	1 1/2 et 3 jours.	Pas de paras. dans le sg. au moment de l'intervention.
Cl	— — —	1	9 jours.	— — —
A	48 heures apr. l'infection.	1	4 jours.	Pas de paras. dans le sg.
Cl	— — —	1	7 jours.	Parasites rares dans le sg.
A	72 heures apr. l'infection.	2	2 jours 1/2. 6 jours 1/2.	Pas de paras. dans le sg. Parasites assez nombr.

Nous ferons remarquer, en terminant, que les survies, réalisées par le mode de traitement qui nous occupe, sont uniquement liées à un accroissement, plus ou moins grand, de la période d'incubation; la maladie, une fois déclarée, suit constamment son cours habituel.

TRAITEMENT CURATIF

C'est sur lui qu'ont porté principalement nos études. Avant d'entrer dans le détail des faits, nous résumerons (toujours sous la forme d'un tableau) le résultat de 86 expériences comparatives, entreprises avec 6 couleurs : Cl, A, A', α , T et Ph. Les animaux ont été traités de quelques heures à 1 jour 1/2 après l'apparition des parasites, c'est-à-dire de 1 à 2 jours avant la mort. Sous l'influence de la médication, les trypanosomes ont *constamment* disparu. *Le plus souvent* cette disparition n'a été que momentanée, et nous avons observé des *rechutes* au bout d'un temps plus ou moins long (que l'on peut évaluer schématiquement à 12 jours, si l'on prend la « moyenne des moyennes » de notre tableau); mais, *dans une minorité de cas, les parasites ont été définitivement détruits*. A ce propos, il importe de *bien spécifier ce que nous entendons par guérison*. Parmi les souris, débarrassées de leurs parasites à la suite d'une seule injection de telle ou telle couleur, les unes ont pu être conservées très longtemps (jusqu'à un an), les autres ont succombé à des intervalles variés. Lorsque ces intervalles se sont montrés *très supérieurs* à la période qui sépare les rechutes les plus tardives du traitement, nous avons considéré les sujets comme *indubitablement guéris*, nous basant sur ce fait (facile à vérifier) que les sujets neufs, gardés au laboratoire dans les mêmes conditions de vie, offraient une mortalité tout à fait comparable. La chromothérapie ne saurait, est-il besoin de le dire, ni prolonger l'existence, si brève, des souris, ni accroître en rien la résistance de ces animaux à l'endroit des divers agents parasitaires (bactéries, coccidies, ténias) auxquels elles paient un lourd tribut. Aussi bien, le tableau ci-joint indiquera à quel point nous avons été scrupuleux; la guérison d'une souris, morte sans trypanosomes 45 jours après le traitement, est considérée comme douteuse! Aller plus loin serait tomber dans une absurde exagération.

COULEUR employée.	NOMBRE de souris traitées.	NOMBRE de guérisons.	NOMBRE DE JOURS compris entre le traitement et la rechute.		OBSERVATIONS
			Chiffres extrêmes observés.	Chiffres moyens (en nombres ronds).	
Cl	10	3	7-17 jours.	12 jours.	
A	26	5	5-15 jours.	10 jours.	On a expérimenté avec deux échantillons de couleur A, dont l'activité n'était pas tout à fait identique.
A'	9	3	9-11 jours.	10 jours.	Une des guérisons est douteuse (l'animal a été sacrifié 21 jours seulement après le traitement; son sang et ses organes ne se sont pas montrés infectants.)
α	13	3	9-23 jours.	12 jours.	Deux guérisons sont douteuses (animaux morts sans parasites, 35 et 45 jours après le traitement). — Par contre, la rechute, survenue après 23 jours, n'était peut-être qu'une réinfection due à ce que l'animal avait dévoré le cadavre d'une autre souris naganée.
T	13	1	5-21 jours.	12 jours.	
Ph	15	1	7-15 jours.	12 jours.	Guérison certaine, la souris n'avait pas de parasites 52 jours après le traitement.

On voit que l'ensemble de nos 86 expériences justifie ce que nous annoncions dans la partie chimique de notre travail, à savoir que les couleurs Cl, A, et A' sont les meilleures de toutes — qu'à leur demeure inférieur — que T ne guérit qu'exceptionnellement — et que Ph ne saurait convenir non plus pour le traitement en une seule séance. On voit aussi que la couleur Cl conserve la supériorité que nous lui avons déjà reconnue sur A et qu'elle paraît bien dépasser également A'.

Entrons maintenant dans *quelques détails, au sujet de la disparition des parasites*. Cette disparition demande 24 à 48 heures (très rarement davantage) et sa durée se montre

d'ordinaire proportionnelle au nombre des trypanosomes présents lors de l'intervention. Il existe toutefois des exceptions ; en voici une, prise au hasard.

Une souris (16 grammes) reçoit 0^{gr},4 de T., alors que son sang contient encore de rares tryp. : le lendemain, tryp. rares ; le surlendemain, tryp. rares ; le 3^e jour, tryp. disparus.

Comment a lieu la disparition ? L'étude complète de ce problème exigerait, à elle seule, un travail spécial. Nous nous contenterons donc d'esquisser les traits principaux du phénomène. Si l'on l'examine le sang, au moment de la décroissance des parasites, on s'aperçoit que les mouvements de nombre d'entre eux sont devenus plus lents ; le corps des trypanosomes apparaît plus condensé, fusiforme, et offre cet aspect granuleux qui ne s'observe normalement que lors de la mort, et surtout après la mort, des sujets infectés. Sur les préparations colorées par les méthodes ordinaires, il est aisé de retrouver les parasites en voie d'involution ; ce qui frappe alors, plus encore que le raccourcissement de leur corps, c'est l'abondance de grosses granulations violet foncé, qui bourrent leur protoplasme. Le noyau a conservé sa forme et ses contours, mais il semble souvent moins chromophile. Il est possible que certains granules aient passé dans le cytoplasme et y soient devenus des centres d'agglomération pour les substances basophiles de celui-ci ; d'où l'origine des grosses granulations, qui se trouveraient ainsi posséder, jusqu'à un certain point, une valeur *chromidiale* (cf. les trophochromidies d'*Actinosphaerium*). Les phénomènes que nous venons de rapporter brièvement et qui s'observent avec toutes les espèces de trypanosomes, s'accompagnent, d'ordinaire, de *leucocytose* et l'on rencontre, dans les globules blancs, des débris de parasites englobés, souvent très reconnaissables. Le mode de disparition des agents infectieux est, en somme, le même qu'avec le sérum humain, et, à la rapidité près, qu'avec les arsenicaux¹.

Ceci nous amène à faire connaître, une fois pour toutes, la *vitesse de disparition des divers trypanosomes* chez les animaux traités, soit par les arsenicaux, soit par nos « bonnes couleurs ». La disparition a lieu (dans la majorité des cas) :

1. Voir LAVERAN et MESNIL, *Trypanosomes et Trypanosomiasés*, Paris, Masson, 1904, *passim*.

- En moins de 24 heures : avec l'ac. arsénieux et l'atoxyl (*ubi infra*);
En 24 heures environ : avec A (souvent moins de 24 h.) et A' (rarement plus de 24 h.);
En un peu plus de 24 heures : avec Cl et Ph;
En 24-48 heures : avec T;
En 48 heures, ou plus : avec α .

in vitro
Il était indiqué de rechercher comment les couleurs (et les arsenicaux) se comporteraient, *in vivo*, vis-à-vis des parasites. Pour Ehrlich et Shiga, le Trypanroth demeure inactif; pour Thomas, il manifeste un léger pouvoir microbicide, appréciable seulement après plusieurs heures de contact. Nous avons expérimenté, avec Cl, le plus efficace de nos médicaments colorés. Nous opérions avec une solution saturée de Cl dans du sérum de cheval chauffé (1/2 heure à 55°) et conservé au laboratoire depuis longtemps. En goutte pendante (18°-20°), nous n'avons noté aucune action spéciale, imputable à la couleur; au bout de 1-2 heures, les trypanosomes étaient devenus presque tous immobiles, mais pareille chose s'observait avec les préparations témoins. L'atoxyl, ajouté en poudre à une goutte de sang infecté, ne s'est pas montré plus microbicide.

L'expérience prouve, avons-nous dit, que les *rechutes* sont fréquentes après le traitement. *Que deviennent les parasites pendant le temps qui sépare le traitement de la rechute?* Il est impossible, pour le moment, de répondre nettement à cette question. Toutefois, les faits que nous allons rapporter permettent de discuter déjà certains points du problème. Nous avons sacrifié 8 animaux, traités par A et par Ph, de 4 à 10 jours après l'administration de ces couleurs, alors qu'une étude histologique attentive du sang n'y laissait voir aucun trypanosome. Le sang et les viscères de ces animaux ont été inoculés à des sujets neufs; le tableau suivant indique le résultat de ces inoculations.

COULEUR employée.	INTERVALLE DE TEMPS compris entre l'injection de la couleur et la mise à mort de l'animal.	RÉSULTATS DE L'INOCULATION				
		Du sang.	Du fœle.	De la rate.	Des reins.	De l'encéphale.
A	4 jours.	o	o	o	o	+
A	7 jours.	o	o	o	o	o
A	10 jours.	o	o	o	o	o
Ph	7 jours.	o		o		o
Ph	3 jours.	o		o		o
Ph	3 jours.	o		o		o
Ph	8 jours.	+	+	+		+
Ph	9 jours.	+	+	+	o	o

REMARQUES. *Expériences A.* — 2 souris, sur 3, n'ont donc pas montré de parasites, alors que la proportion des guérisons chez les « sujets-mères » (sujets traités par A), est seulement de 1/3.

1^{re} *expérience Ph.* — Les « sujets-mères » avaient été traités à forte dose; néanmoins, chez 3 sur 4 de ces animaux gardés comme témoins, il y a eu rechute : les parasites ont reparu dans le sang après 11, 12 et 14 jours (la 4^e souris a succombé en 18 jours 1/2; elle n'avait pas encore rechuté au bout de 17 jours).

2^e *expérience Ph.* — Les « sujets-mères » avaient reçu, ici, une dose plus faible que dans la première expérience (exactement 1 centigramme pour 20 grammes). Les rechutes, chez 3 animaux, gardés comme témoins, ont eu lieu après 7, 8 et 9 jours; un 4^e animal n'a pas rechuté (fait *unique* dans l'histoire de Ph.). Par conséquent, on peut dire que les deux « sujets-mères », sacrifiés après 8 et 9 jours, avaient virtuellement rechuté, bien que l'examen microscopique n'ait montré aucun trypanosome dans le sang.

Quelles conclusions est-on autorisé à tirer des recherches précédentes? Tout d'abord, l'expérience démontre que la proportion de souris en instance de rechute apparaît moins considérable qu'on ne l'eût pensé *a priori*. Par contre, ainsi qu'il était possible de le prévoir, plus on se rapproche du moment des rechutes et plus on a de chances de rencontrer le sang et les organes infectants; la comparaison des deux séries Ph le prouve surabondamment. Nous devons, en passant, attirer l'attention sur la première souris A, dont l'encéphale seul a

transmis le Nagana; s'il est téméraire d'affirmer qu'un animal aurait guéri, du fait que ses organes ne se sont pas montrés infectieux, ne l'est-il pas davantage de formuler une telle opinion, après inoculation exclusive du sang, comme on le fait souvent?

Demandons-nous maintenant la raison de tant d'inoculations négatives. On ne saurait incriminer l'injection simultanée du virus et de la couleur (contenue dans les humeurs et les cellules), comme le prouvent à la fois l'existence d'une minorité de résultats positifs et l'expérience directe suivante :

On administre 1^{er}, 2 de A à 2 souris de 17 grammes. On sacrifie celles-ci au bout de 5 et 9 jours; on injecte, à des sujets neufs, leur sang et la pulpe de leurs viscères, additionnés (avant le broyage pour les organes) d'une trace de sang virulent. Les animaux inoculés contractent le Nagana typique des souris de passage (incubation : 2-3 jours, évolution normale).

Il faut donc s'adresser aux modifications quantitatives ou qualitatives subies par les trypanosomes. Il est évident que le faible nombre des germes doit être pour beaucoup dans les résultats obtenus; et, si l'on compare entre elles les deux séries Ph, on acquiert la conviction que l'innocuité du sang et des organes, contractée dans la première de ces séries, tient manifestement à ce que les animaux se trouvaient encore loin de l'époque de la rechute. D'autre part, les parasites demeurés dans l'organisme y sont certainement exposés à diverses influences nuisibles. On conçoit donc que leur état physiologique puisse s'en ressentir; la maladie à laquelle ils donneront naissance reflétera alors cet état physiologique anormal. C'est ainsi que le sang de la première souris de la 2^e série Ph (sacrifiée après 8 jours), inoculé à un animal neuf, lui a communiqué le Nagana (en moins de 5 jours) et que ce Nagana n'a déterminé la mort qu'après 16 jours 1/2. Une telle survie n'est jamais observée avec le virus de passage.

Comment évoluent les rechutes? Tantôt les animaux se comportent tout à fait comme des souris neuves, inoculées pour la première fois; tantôt, ils « traînent », plus ou moins longtemps, avec de très nombreux trypanosomes dans le sang.

Qu'arrive-t-il quand on traite les rechutes? Il convient de distinguer 2 cas, suivant que le sujet a reçu l'une des 5 couleurs : Cl, A, A', α et T — ou bien la couleur Ph. Le tableau

Expérience du 21 octobre 1905. — *Souris naganes*.

DÉTAIL DES TRAITEMENTS ET DES EXAMENS DE SANG																												RÉSULTATS et observations.		
Octobre 1905.														Novembre 1905.																
24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14																														
C1	20 gr. 1,2	nr	r	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Meurt de Trypano- somes.	
	17 gr. 1	nr	r	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Meurt de Trypano- somes. Cachectique.	
	16 gr. 1	nr	nr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Guérison définitive d'emblée.	
	20 gr. 1,5	nr	r	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Guérison définitive d'emblée.
A	16 gr. 1,2	an	r	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Meurt nuit 19-20 déc., sans Trypan., cachectiq. et intoxiq.
	17 gr. 1,3	nr	r	0	0	0	0	an	0	0	0	nr	an	tn	tn	+	1,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Meurt de Trypano- somes.
	19 gr. 0,65	nr	nr	nr	0	0	0	nr	0	0	0	0	0	0	0	0	nr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Meurt intoxicée.
	17 gr. 0,6	nr	an	an	0	0	0	0	n	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Meurt intoxicée.
T	17 gr. 0,6	nr	an	r	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Meurt intoxicée.
	18 gr. 0,5	r	nr	0	0	nr	n	an	0	0	0	0	0	0	0	0	nr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Meurt intoxicée.
	17 gr. 0,45	an	an	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Meurt probablement intoxiquée.
	18 gr. 0,5	nr	nr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Meurt nuit 17-18 déc., sans Trypan. (intoxication lente).
Ph	17 gr. 1	nr	nr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Guérison définitive après une rechute.
	17 gr. 0,9	nr	r	0	0	0	0	nr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Guérison douce : meurt nuit 8-9 janv. av. pleu. diarrhéiq.
	18 gr. 1	nr	nr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Intervention trop tardive.
	20 gr. 0,6	nr	r	0	0	nr	an	r	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Meurt avec Trypan. très nombreux, peut-être intoxicée.
Aloxy1	17 gr. 0,5	nr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Meurt intoxicée.
	16 gr. 0,4	nr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Meurt intoxicée.

Les léonins meurent en 4 jours 1/2. — ABRÉVIATIONS : r, Trypan. rares; nr, non rares; an, assez nombreux; n, nombreux; tn, très nombreux; +, mort de l'animal. Les chiffres de la 2e ligne consacrée à chaque animal indiquent en mgr la dose de médicament inoculée. — Nota. Dans cette expérience, z s'est montré infirm à ce qu'il est en général

Les témoins meurent en 4 jours 1/2. — ABRÉVIATIONS : r, Trypan. rares ; nr, non rares ; an, assez nombreux ; n, nombreux ; tn, très nombreux ; +, mort de l'animal. Les chiffres de la 2e ligne consacrée à chaque animal indiquent en egr la dose de médicament inoculée. — NOTA. Dans cette expérience, α s'est montré inférieur à ce qu'il est en général.

ci-joint, concernant une expérience comparative, où l'atoxyl *ubi infra*) figure à côté des couleurs Cl, A (A' donne les mêmes (résultats que A), α , T et Ph, souligne nettement cette distinction.

1^{er} cas. — Il ne faut guère compter sauver les animaux avec les couleurs Cl, A, A', α et T. Lors de la première rechute, on arrive d'ordinaire à faire disparaître les parasites pour un temps donné; toutefois, certains sujets sont déjà devenus très sensibles à la couleur et périssent intoxiqués, en quelques heures ou en quelques jours (sans trypanosomes, dans ce dernier cas). Lors de la seconde rechute, la sensibilité à la couleur se manifeste bien plus fréquemment; en outre, on commence à rencontrer des souris trop débiles pour supporter un nouveau traitement. La proportion d'animaux arrivant à la 3^e rechute (et, *a fortiori*, à la 4^e et à la 5^e) est donc, fatalement, des plus limitée. Ajoutons que, dans un groupe de cas de moins en moins exceptionnels à mesure que s'accumulent les rechutes (très rarement dès la première rechute), la couleur se montre totalement inactive vis-à-vis des trypanosomes. Faisons remarquer, en terminant, qu'aucune couleur, y compris T, ne permet d'obtenir, dans le traitement du Nagana, ces longs intervalles de rétrocession des parasites, observés dans le Caderas par Ehrlich et Shiga et nous-mêmes après l'administration de T, et pouvant aller jusqu'à 60 jours.

2^e cas. — Fait curieux, le dérivé Ph, quasi insuffisant à faire disparaître les agents infectieux en une seule séance, y parvient au contraire très souvent, après la 1^{re} et même la 3^e rechute, sous la condition que les souris ne soient pas devenues hypersensibles à son égard.

Cette propriété, si intéressante, de Ph, nous a suggéré l'idée de tenter, grâce à cette couleur, le *traitement préventif des rechutes*. 7 jours après la première administration de Ph (1 centigramme), on injectait aux animaux, débarrassés temporairement de leurs trypanosomes, une dose inférieure à la dose thérapeutique ($1/2$ à $2/3$ de centigramme) : la guérison définitive a pu être obtenue, par ce moyen, avec 3 souris sur 4.

Nous nous sommes demandé si les doses de : Cl, A, A', α et T, administrées aux animaux lors de l'intervention initiale, ne pourraient point être abaissées, afin d'éviter l'hypersensibilité qui se manifeste déjà à la première rechute. L'expérience a

prouvé qu'il était malheureusement impossible de s'engager dans cette voie, et un simple coup d'œil jeté sur le tableau suivant suffira à démontrer qu'on doit « frapper fort » dès le début, si l'on veut obtenir un pourcentage convenable de guérisons.

COULEUR employée.	POIDS des animaux.	DOSE injectée.	RÉSULTAT OBTENU
A	18	1/10 cgr.	Retard < 12 heures.
A	21	1/4 cgr.	Retard de 2 jours (pas de disp. des trypan.).
A	17	1/2 cgr.	Disp. des trypan. en 24 h. Rechute apr. 5 jours.
A	15	1 cgr.	Disp. des trypan. en 24 h. Rechute apr. 11 jours.
Cl	14	0 ^{cgr.} 3	Disp. des trypan. en 48 h. Rechute apr. 5 jours.
Cl	19	0 ^{cgr.} 5	Disp. des trypan. en 3 j. Rechute apr. 4 jours.
Cl	13	0 ^{cgr.} 5	Disp. des trypan. en 24 h. Rechute apr. 14 jours.
Cl	16	0 ^{cgr.} 7	Disp. des trypan. en 24 heures. <i>Pas de rechute</i>

Pour montrer combien la question des doses est importante, ajoutons que, chez les souris traitées avec Ph, l'intervalle entre l'administration de la couleur et la rechute est descendu de 12 jours à 8 jours, en diminuant la dose de 1/10 seulement. C'est là un fait important, si l'on considère que, dans le cas d'une pleine dose, on peut intervenir à nouveau d'une façon efficace, tandis que, dans celui d'une dose trop faible, on est empêché parce que l'animal est encore trop sensible à la couleur au moment où il faudrait répéter l'injection de celle-ci.

Nos études sur le traitement du Nagana expérimental des souris par les « couleurs de benzoline » nous amènent à conclure que le dérivé Cl (*Bayer*) représente le meilleur médicament que l'on puisse opposer aujourd'hui à cette infection constamment et rapidement mortelle. Les statistiques seraient encore plus favorables, pensons-nous, si Cl ne possédait point la fâcheuse propriété de déterminer souvent des *eschares* au niveau de la zone d'application. Ces *eschares* surviennent très fréquemment et arrivent parfois à dénuder la majeure partie du dos des sujets. Malgré cela, beaucoup d'entre eux résistent à cette complication thérapeutique. Emprisons-nous d'ajouter — au point de vue de l'emploi de Cl chez les

grands animaux — que, dès qu'on s'adresse à des espèces moins petites, se prêtant aux injections intra musculaires, l'inconvénient en question disparaît totalement. C'est ainsi que l'on peut introduire, dans chacune des masses musculaires de la fesse d'un cobaye (de 500 grammes), 10 centigrammes de Cl (soit 10 c. c. de solution à 1 0/0) sans le moindre inconvénient; le cobaye n'accuse, d'autre part, qu'une perte de poids insignifiante et transitoire.

Lorsque, chez les grands animaux, le traitement par Cl n'aura pas réussi à faire disparaître définitivement les trypanosomes, il sera indiqué, croyons-nous, de réitérer la médication en s'adressant à Ph (*Bayer*). Nous pensons également que l'on peut fonder des espérances légitimes sur la thérapeutique en deux temps, avec la seule couleur Ph (*ubi supra* : traitement préventif des rechutes).

TRAITEMENT PAR LES ARSENICAUX

Nous allons, maintenant, rapporter brièvement un certain nombre d'expériences personnelles entreprises par 6 dérivés arsenicaux différents (solutions aqueuses, administrées par la voie hypodermique). Ces expériences nous ont semblé intéressantes à faire connaître, au double point de vue de la comparaison des dérivés de l'arsenic entre eux et avec les « couleurs de benzidine ».

TRAITEMENT PRÉVENTIF

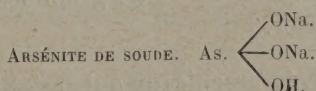
Il n'a été mis en œuvre qu'avec l'*atoxyl*, lequel représente le plus efficace des composés arsenicaux vis-à-vis des diverses trypanosomiasés étudiées, par nous, à ce point de vue. Dans le tableau ci-joint, l'*atoxyl* a été injecté à la dose de 5 milligrammes pour des souris de 20 grammes.

POIDS des animaux.	MOMENT de l'intervention.	RÉSULTATS OBTENUS
15 ^{gr} ,5	24 heures av. l'infection.	Les tryp. ont apparu comme chez le témoin. L'animal a reçu une nouvelle dose d'atoxyl (4 cgr.) au moment où ils étaient devenus très nombreux; les tryp. ont disparu et n'ont pas reparu.
17 gr.	23 heures av. l'infection.	Les tryp. ont apparu avec 2 jours de retard sur le témoin.
21 gr.	16 heures av. l'infection.	Les tryp. n'ont pas apparu.
18 gr.	Lors de l'infection.	Incubation prolongée (9 jours), puis signes ordinaires et mort.
15 gr.	— —	Les tryp. n'ont pas apparu.
19 gr.	— —	Incubation prolongée (10 jours au lieu de 2).
17 gr.	24 heures apr. l'infection.	L'animal meurt en 5 jours, sans tryp. (intoxication).
15 gr.	3 jours après l'infection (expérience faite à titre comparatif).	(Tryp. non rares au moment de l'intervention). Les parasites disparaissent et reparaissent après 6 jours.

Le pouvoir préventif de l'atoxyl ressort nettement des recherches qui viennent d'être résumées. Ces recherches démontrent également que la période d'intervention efficace, avant l'infection, est plus brève ici qu'avec les couleurs.

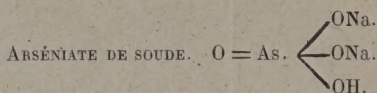
TRAITEMENT CURATIF

Il a été étudié avec les 6 dérivés suivants



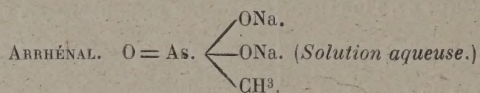
Employé sous la forme suivante $\begin{cases} \text{Anhydride arsénieux.} & 1 \text{ gramme.} \\ \text{Carbonate de soude.} & 1 \text{ gramme.} \\ \text{Eau distillée.....} & 2,600 \text{ grammes.} \end{cases}$

— 1/2 décimilligramme d'*anhydride arsénieux* ne détermine qu'une simple diminution du nombre des parasites; 1 décimilligramme les fait disparaître, mais tue la moitié des animaux par intoxication rapide.

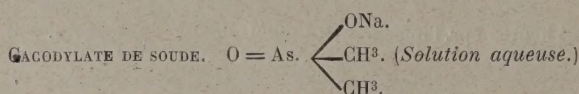


Employé sous la forme de « liqueur de Pearson ».

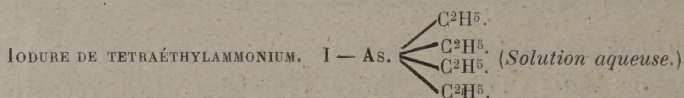
— 1 décimilligramme d'*anhydride arsénique* se montre inactif; 1 décimgr. 5 représente la dose thérapeutique; 2 décimilligrammes font périr les souris en deux heures.



— 5 milligrammes et moins (toujours pour des souris de 20 grammes) demeurent inefficaces (cf. expériences anciennes de Laveran et Mesnil sur les rats); 10 milligrammes font, au contraire, disparaître les trypanosomes.

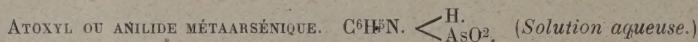


— 15 milligrammes se montrent inactifs; 20 milligrammes également, et, de plus, la moitié des sujets succombent.



(Echantillon dû à l'obligeance de M. le Dr Chassevant.)

— 2 milligrammes demeurent inefficaces; 5 milligrammes tuent rapidement.



— 4-6 milligrammes représentent la dose thérapeutique (toujours pour des souris de 15-20 grammes); il convient de ne pas trop la dépasser.

Parmi les 6 dérivés arsenicaux qui précèdent, 4 seulement se sont donc montrés actifs; le tableau ci-joint permettra d'apprécier leur valeur relative.

DÉRIVÉ EMPLOYÉ (et dose pour des souris de 20 grammes).	NOMBRE de souris traitées	NOMBRE de guérisons.	NOMBRE DE JOURS compris entre le traitement et la rechute.	
			CHIFFRES extrêmes observés	CHIFFRES moyens.
Atoxyl (4-6 mgr.).	8	2	6-23 jours.	12 jours.
Arrhénal (10 mgr.).	1	0	5 jours.	5 jours.
Arsénite de Na (1 décimgr. d'anhydride arsénieux.)	2	0	1-4 jours.	3 jours.
Arséniate de Na (1 décimgr. 5 d'anhydride arsénique.)	2	0	1-2 jours.	1 j. 1/2.

Le meilleur des 4 arsenicaux actifs est donc l'atoxyl; c'est aussi le seul qui rentre dans notre « théorie de l'amidogène ». (Voir la première partie de ce travail.)

L'arséniate de soude se montre peu efficace; on voit que son efficacité augmente par substitution de CH^3 à OH (*arrhénal*) et disparaît par substitution d'un second CH^3 à l'un des ONa (*cacodylate de soude*).

L'arsénite de soude apparaît supérieur à l'arséniate (suppression de l'atome d'O, uni exclusivement à l'atome d'As).

L'iodure de tétraéthylammonium ne vaut rien (multiplicité des radicaux alcooliques unis à As).

Le nombre des dérivés arsenicaux, étudiés par nous, était beaucoup trop faible pour nous permettre de rechercher les lois qui président à l'efficacité de certains d'entre eux. Aussi nous sommes-nous contentés de noter, en passant, les quelques remarques que nous avait suggérées la comparaison de leur formule chimique avec la présence, le degré ou l'absence d'activité, observés chez les animaux naganés.

Pour terminer ce qui a trait à l'*atoxyl*, nous dirons que, chez les souris qui présentent des trypanosomes excessivement nombreux, ce médicament ne saurait donner de bons résultats (contrairement à l'opinion de Thomas); tantôt les animaux succombent avant que le médicament ait produit son effet; tantôt les trypanosomes sont détruits, mais l'animal meurt intoxiqué.

TRAITEMENT DU MAL DE CADERAS EXPÉRIMENTAL DES SOURIS

Nous n'avons rien à dire au sujet du *traitement préventif* du Mal de caderas, réalisé par Ehrlich et Shiga avec le Trypan-roth.

Nos recherches sur le *traitement curatif* en une seule séance se trouvent résumées dans le tableau suivant.

COULEUR employée.	NOMBRE de souris traitées.	GUÉRISONS	NOMBRE DE JOURS compris entre le traitement et la rechute.		OBSERVATIONS
			CHIFFRES EXTRÊMES observés.	CHIFFRES MOYENS (en nombres ronds)	
Cl	4	2	8-11 jours.	10 jours.	
T	14	6	10-40 jours.	19 jours.	2 guérisons douteuses (souris tuées accidentellement, 2 mois après le traitement).
A	45	1	7-12 jours.	8 jours.	Guérison douteuse (animal mort, sans tryp., 45 j. ap. le traitement.)
A'	6	1	8-11 jours.	10 jours.	Guérison douteuse (sacrifiée, mourante, 24 j. apr. le traitement; sang, rate et encéphale non infectants).
α	5	1	12-16 jours.	14 jours.	Guérison douteuse (souris morte 30 j. ap. le trait., sans trypanos.).
Ph	4	0	9-13 jours.	10 jours.	

Le résultat de ces 49 expériences confirme ce que nous avançons dans la partie chimique de notre travail : les meilleures couleurs sont, incontestablement, Cl et T; puis A, A' et α ; quant à Ph, il ne vaut rien. Sauf en ce qui concerne Cl (et Ph), *l'ordre d'activité n'est donc plus le même que pour le Nagana*; nous nous permettons d'insister, à nouveau, sur ce fait intéressant.

Les couleurs étudiées par nous font disparaître les parasites tantôt pour toujours, le plus souvent pour un temps variable. Il était indiqué de rechercher, ainsi que nous l'avons

déjà fait à l'occasion du Nagana, si le sang et les viscères des sujets, sacrifiés durant cette période, se montreraient ou non infectants.

Le tableau ci-joint répond à cette question.

COULEUR employée.	INTERVALLE DE TEMPS compris entre l'injection de la couleur et la mise à mort de l'animal	RÉSULTATS DE L'INOCULATION				
		Du sang.	Du foie.	De la rate.	Des reins.	De l'encéphale.
Cl	11 jours.			o		o
A	6 jours.	o	o	o	o	o
A'	5 jours.	o	o	o	o	o
	11 jours.	+				o
	23 jours.	o		o		o
α	Souris traitée par α ; disparition des tryp.; rechute après 16 jours; nou- veau traitement par α ; disparition des tryp.; mise à mort de l'animal après : 8 jours.					
		o		o		o

Sur 19 inoculations, une seule a donc été positive et elle se rapporte au sang.

Ainsi qu'Ehrlich et Shiga, nous avons été frappés du temps relativement fort long qui sépare ordinairement le traitement de la première rechute et chaque rechute de la suivante, lorsque la médication a été entreprise avec le Trypanroth.

Qu'arrive-il quand on traite les rechutes? Cela dépend de la couleur employée; avec Cl, T (Ehrlich et Shiga, et nous-mêmes), et surtout α , l'intervention est suivie de succès dans un certain nombre de cas; avec A, A' et Ph, elle échoue constamment.

Le tableau suivant, qui concerne une expérience comparative portant sur les couleurs Cl, T, A, α et Ph, permettra de se faire une idée très exacte de la chromothérapie du Mal de caderas.

Expérience du 1^{er} décembre 1905. — Souris cadavériques.

DÉTAILS DU TRAITEMENT ET DES EXAMENS DE SANG																																RÉSULTATS et observations.								
Décembre 1905.																																								
Janvier 1906.																																								
6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5 6																																								
Cl	25 gr.	r	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	17 gr.	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	16 gr.	nr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
T	27 gr.	nr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	45 gr.	nr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	18 gr.	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nr	0,35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
A	24 gr.	r	r	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	19 gr.	nr	r	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	16 gr.	tn	r	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
α	24 gr.	nr	nr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	16 gr.	an	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	16 gr.	r	r	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Ph	20 gr.	r	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	24 gr.	an	r	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	18 gr.	nr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Témoin		nr an tn +																																						
Abbreviations : r Tryp. rares ; nr, non rares ; an, assez nombreux ; n, nombreux ; tn, très nombreux ; +, mort de l'animal. — Les chiffres de la 2e ligne consacrée à chaque animal indiquent en mgr la dose de couleur inoculée.																																								

ABRÉVIATIONS : r, Tryp. rares; nr, non rares; an, assez nombreux; n, nombreux; tn, très nombreux; +, mort de l'animal. — Les chiffres de la 2^e ligne consacrée à chaque animal indiquent en cgr la dose de couleur inoculée.

TRAITEMENT DU SURRA EXPÉRIMENTAL DES SOURIS

TRAITEMENT PRÉVENTIF

Il n'a été étudié que pour Cl; le tableau suivant résume les expériences entreprises avec cette couleur.

POIDS des animaux.	MOMENT de l'intervention.	RÉSULTATS OBTENUS
21 gr.	24 heures avant l'infection.	Les tryp. n'ont pas apparu.
21 gr.	Lors de l'infection.	Les tryp. n'avaient pas encore apparu après 32 jours, quand l'animal a succombé.
48 gr.	— —	Les tryp. n'ont pas apparu.
22 gr.	24 heures après l'infection.	Les tryp. n'ont pas apparu.
17 gr.	48 heures après l'infection.	(Pas encore de parasites dans le sang.) L'animal meurt, apr. 18 jours, sans trypanosomes.
19 gr.	72 heures après l'infection. (Expérience faite à titre comparatif.)	Rechute au bout de 8 jours (c'est le seul cas où le traitement du Surra par Cl ait échoué).

Inutile d'insister sur l'importance des résultats obtenus.

TRAITEMENT CURATIF

Malgré leur nombre relativement faible, nos recherches nous permettent de maintenir intégralement les conclusions données dans la première partie de notre travail. Les deux meilleures couleurs restent ici Cl et T, avec supériorité de Cl (4 guérisons d'emblée sur 5) sur T (3 guérisons sur 7); l'action curative de A et de A' est douteuse; celle de α et de Ph insuffisante. L'atoxyl se comporte comme ces deux derniers dérivés, dans le traitement en une seule séance; mais c'est le seul des médicaments employés par nous qui paraisse conve-

nir à la thérapeutique des rechutes, même quand on l'administre lors des rechutes consécutives à l'usage des couleurs (T et Ph).

Nous terminerons notre étude expérimentale en répétant, une dernière fois, que la couleur « dichlorobenzidine + acide H » (*Bayer*) constitue, à l'heure actuelle, le meilleur agent chimique que l'on puisse opposer aux 3 trypanosomiasés animales : Nagana, Mal de caderas et Surra. Son action préventive, tout à fait remarquable vis-à-vis du Surra, rendra Cl doublement précieux dans la lutte contre cette dernière affection.

TRAVAUX CITÉS

- BALFOUR. — *Journ. of. Path. a. Bacter.*, t. XI, mars 1906, p. 209.
- BRUCE. — *Further Report on the Tsetse Fly disease or Nagana in Zululand*, Londres, 1897.
- BRUMPT et WURTZ. — *C. R. Soc. Biologie*, t. LIX, 1^{er} juillet 1903, p. 61.
- EHRLICH et SHIGA. — *Berliner klin. Woch.*, 28 mars et 4 avril 1904, p. 329 et 362.
- FRANKE. — *Inaug. Dissertation Giessen*, Jena, Fischer, 1903. Voir aussi *Aerzt. Verein in Frankfurt a. M.*, 21 août 1903, in *Münch. mediz. Woch.*, n° 42, 1903.
- HALBERSTÄDTER. — *Centralbl. f. Bakter.*, I, *Origin.*, t. XXXVIII, 15 avril 1903, p. 523.
- LAVERAN. — *C. R. Acad. Sciences*, t. CXXXIV, 1^{er} avril 1902, p. 735; t. CXXXVII, 6 juill. 1903, p. 45; t. CXXXVIII, 22 février 1904, p. 430; t. CXXXIX, 4 juill. 1904, p. 19; t. CXL, 30 janv. 1903, p. 287, et 17 avril 1903, p. 1081; t. CXLI, 10 juill. 1903, p. 91.
- LAVERAN et MESNIL. — *Ann. Inst. Pasteur*, t. XVI, 25 nov. 1902, p. 783.
- *Trypanosomes et Trypanosomiasés*, Paris, Masson, 1904.
- LINGARD. — *Report on Surra*, etc., t. II, part. 1, Bombay, 1899, p. 61.
- DE MAGALHAES. — *Arch. Inst. roy. de Bact. Camera Pestana*, t. I, ma 1906, p. 171.
- NEAVE. — *Lancet*, 17 juin 1903, p. 1645.
- THOMAS. — *British med. Journ.*, 27 mai 1903, p. 1140. — THOMAS et BREINL. *Liverpool School of tropic. Med.*, mem. XVI, oct. 1903.
- WENDELSTADT et Mlle FELLNER. — *Deutsche mediz. Woch.*, 17 nov. 1904, p. 1711. — *Zeitschr. f. Hyg.*, t. LII, févr. 1906, p. 263. — *Sitzungsber. d. Niederrhein Ges. f. Nat. u. Heilkunde zu Bonn*, 26 janv. 1906.



